

やくほう紙

第73号 <9月発行>
2016年(平成28年)

監修 特定非営利活動法人医薬品適正使用推進機構 理事長 鍋島 俊隆

執筆 名古屋大学医学部附属病院 薬剤部 荒木 理沙

タグリッソ®錠 —抗悪性腫瘍剤—

はじめに

肺がんは罹患者数が多く、進行例では予後が不良です。肺がんは、大きく小細胞肺がん、非小細胞肺がんの2つに分類され、非小細胞肺がんがその80-85%¹⁾を占めます。非小細胞肺がんの30-40%²⁾³⁾は、がん細胞の表面にある上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子に変異が認められます。EGFR遺伝子に変異があると、細胞の分裂・分化にかかわる酵素であるチロシンキナーゼが異常に活性化し、がん細胞が増殖してしまいます。

EGFRチロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TKI)は、EGFR遺伝子のチロシンキナーゼのアデノシン三リン酸(ATP)結合部位にATPと競合して結合することで、チロシンキナーゼの異常な活性化を阻害し(図1)、EGFR遺伝子に変異のある肺がん患者の70-80%³⁾の症例で奏効します。しかし、一旦著効した症例も多くが1年から1年半ほどで薬剤耐性が生じ、病勢が進行してしまいます。これまで薬剤耐性を克服する薬はなく、この耐性を克服する薬の登場が待ち望まれていました。

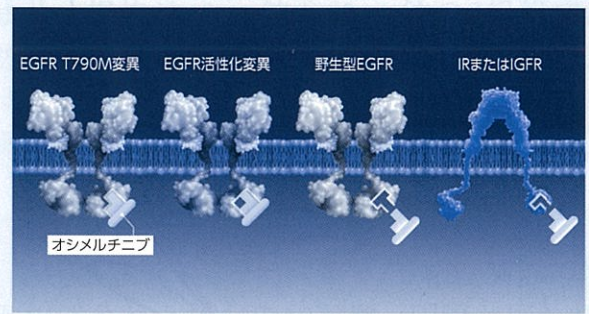


図1 EGFRチロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TKI)の作用機序

タグリッソ®錠 総合製品概要(2016年3月作成)を引用改変

ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブは、チロシンキナーゼが異常に活性化する変異のあるEGFRに結合することで抗腫瘍効果を発揮します。それに加え、オシメルチニブは、ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブに耐性を生じたEGFR T790M変異に対しても選択的かつ強力な不可逆的阻害作用を示し抗腫瘍効果を発揮します。オシメルチニブは野生型EGFR、インスリン受容体(IR)、インスリン様成長因子受容体(IGFR)に対する阻害作用が弱いことがわかっています。

肺がん

○疫学

2014年のがん統計における、がんによる死亡者数では、肺がんは男性では1位の52,505人、女性では2位の20,891人(図2)であり、男女合わせると肺がんは悪性腫瘍を伴う死因の第1位です。2015年の罹患者数は男性約9万人、女性約4万人で、男女合わせると大腸がんについて2番目に多いと予測されています⁴⁾。死亡者数と罹患者数に大きな差

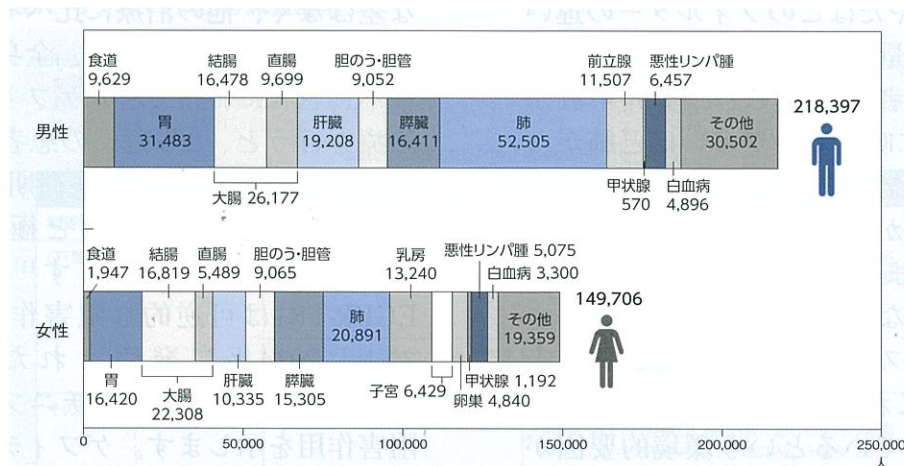


図2 部位別がん死亡数(2014年)

4)より引用

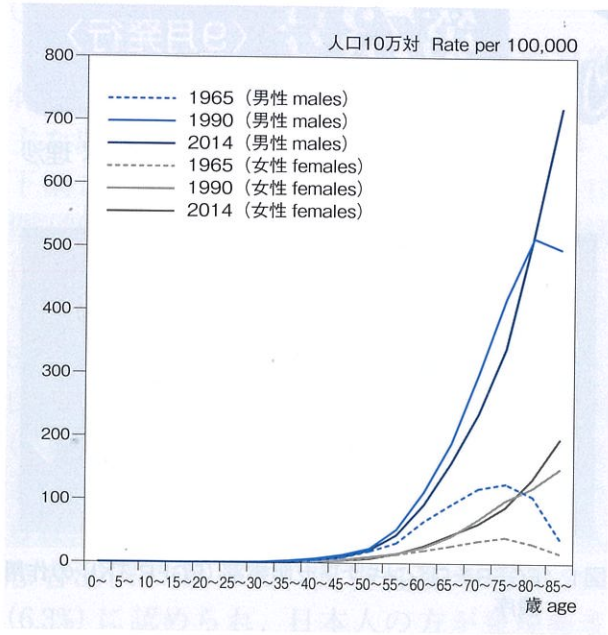


図3 肺がんの死亡率 年次推移

4)より引用

がないことは、肺がんの生存率が低いことと関連しています。

年齢別にみた肺がんの罹患率、死亡率は、ともに40歳代後半から増加し始め、高齢になるほど高くなります⁴⁾。死亡率の年次推移は、1960年代から90年代に急激に増加し、その後も増加し続けています(図3)。

肺がんの一番のリスク因子は喫煙です。欧米では、喫煙者の肺がんリスクは、非喫煙者の20倍以上⁵⁾とされていますが、日本人を対象とした研究では、喫煙者の肺がんリスクは男性で4.4倍、女性で2.8倍という結果が報告されています⁶⁾。欧米よりも日本人のリスクが低い理由としては、欧米よりも喫煙開始時期が遅いことやたばこのフィルターの違いなど、喫煙曝露量が少ないことなどが考えられます。喫煙者のなかでも、喫煙年数が長いほど、1日に吸う本数が多いほど肺がんになりやすく、禁煙した人では禁煙年数が長くなるほど肺がんのリスクが減少することがわかっています⁷⁾。そのほかにも、受動喫煙、大気汚染などがリスク因子となります。家族歴もリスク因子となることが報告されており⁸⁾、これは遺伝的要因のほかに生活習慣を共有しているという環境的要因が考えられます。

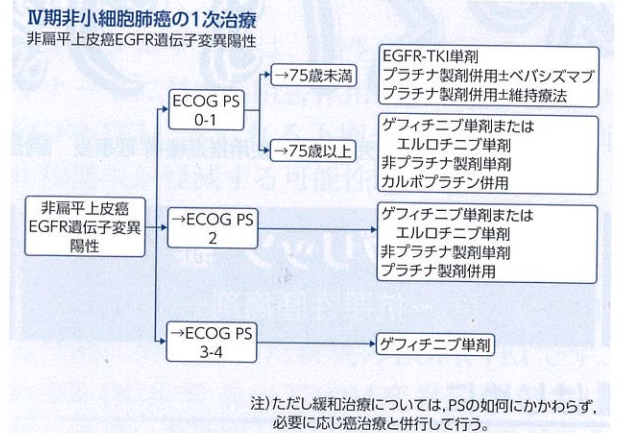


図4 進行再発非小細胞肺がんの1次治療

9)より引用

PS (Performance Status): 米国の腫瘍学の団体 (ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group) が定めた全身状態の指標

○治療

切除可能な初期の患者では、外科治療(手術)が最も有効であると考えられています⁹⁾。切除不能な進行再発患者では、完治が難しいことから、生存期間の延長や病勢進行の遅延、自覚症状の改善などに焦点があてられます。

EGFR遺伝子に変異がある切除不能な進行再発肺がん患者では、全治療期間におけるEGFR-TKI単剤と細胞障害性抗がん剤の投与順序に関して、現時点で明確な結論がでていませんが、EGFR-TKI単剤による治療を行うことが推奨されています⁹⁾(図4)。第一世代のEGFR-TKIであるゲフィチニブ/エルロチニブの、EGFR遺伝子変異陽性患者における奏効率、無増悪生存期間、全生存期間中央値はそれぞれ、58.9%/55.0%、8.3ヵ月/10.0ヵ月、26.5ヵ月/31.4ヵ月と、いずれも臨床的に有意な差はなく、他の治療に比べて良好な結果が得られています¹⁰⁾。また、全身状態が悪い予後不良患者においても、ゲフィチニブ単剤で治療を行うと、80%近くの患者において全身状態が改善し、無増悪生存期間6.5ヵ月、全生存期間中央値17.8ヵ月と極めて良好な治療効果が得られています¹¹⁾。第一世代のEGFR-TKIは可逆的な阻害作用を示すのに対し、2014年に発売された第二世代のEGFR-TKIであるアファチニブは不可逆的な阻害作用を示します。ゲフィチニブとアファチニブを比較した試験では、アファチニブ群が無増悪生存期間を有意に延長したことが報

告されていますが¹²⁾、ゲフィチニブとアファチニブでは忍容性が異なることから、治療薬は患者個々の全身状態等に応じて選択される必要があります。

○耐性化

既存のEGFR-TKIによる一次治療では、約9-11ヵ月で病勢が進行し耐性が認められることが報告されています¹¹⁾¹²⁾。T790Mは、EGFR遺伝子のエキソン20の790番目のスレオニンがメチオニンになる変異で、耐性を獲得した症例の約60%¹³⁾に検出されます。これはEGFR-TKIの結合部位に生じる遺伝子変異であり、この変異が入ることによりEGFR-TKI結合性が低下し、耐性化します。

■ タグリッソ®

タグリッソ® (一般名：オシメルチニブ) は2016年5月25日に、「EGFR-TKIに抵抗性のEGFR T790M変異陽性の手術不能または再発非小細胞肺癌」に適応でアストラゼネカ株式会社より発売された第三世代のEGFR-TKIです。

○作用機序¹⁴⁾

オシメルチニブはEGFR T790M変異およびチロシンキナーゼが異常に活性するEGFR変異に対して選択的かつ強力な不可逆的阻害作用を示すことにより、EGFR T790M変異を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えら

れています。また、野生型EGFR阻害作用が弱いことが示されています。

○用法用量

通常、成人には80mgを1日1回経口投与します。規格は40mg錠と80mg錠の2規格で、患者の状態や副作用により適宜減量が必要です。食事の影響は認められていない¹⁵⁾ため、服用のタイミングには制限がありません。

○臨床成績¹⁶⁾

AURA試験 (国際共同第I/II相試験) の第II相部分およびAURA2試験 (国際共同第II相試験)

前治療のEGFR-TKIにより病勢が進行したEGFR T790M変異を有する局所進行または転移性非小細胞肺癌患者を対象に、オシメルチニブ80mgを1日1回経口投与し、主要評価項目として中央判定^{注)}による奏効率を評価した試験です。全症例で奏効率は66.1% (263/398例、95%信頼区間：61.2-70.7%)、病勢コントロール率 (完全奏効、部分奏効、安定を合わせた患者の割合) は91.0% (362/398例、95%信頼区間：87.7-93.6%)、日本人患者では奏効率が63.2% (48/76例95%信頼区間：51.3-73.9%)、病勢コントロール率は93.4% (71/76例、95%信頼区間：85.3-97.8%) でした。無増悪生存期間中央値は全症例、日本人ともに9.7ヵ月 (95%信頼区間：8.3-NC) でした。

表1 オシメルチニブの減量基準

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 1.他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 2.副作用がみられた場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。本剤を減量する場合には、40mgを1日1回投与すること。

本剤の休薬、減量及び中止基準の目安

副作用	程度	処置
間質性肺疾患/肺臓炎	—	本剤の投与を中止する。
QT間隔延長	500msecを超えるQTc値が認められる。	481msec未満又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。481msec未満又はベースラインに回復した後、本剤を減量し、投与を再開する。3週間以内に回復しない場合は本剤の投与を中止すること。
	重篤な不整脈の症状/兆候を伴うQT間隔延長	本剤の投与を中止する。
その他の副作用	Grade 3以上	Grade 2以下に改善するまで本剤を休薬する。Grade 2以下に回復した後、必要に応じて本剤の減量を考慮し、投与を再開する。3週間以内にGrade 2以下に回復しない場合は本剤の投与を中止すること。

GradeはCTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)ver.4.0に基づく。

タグリッソ®適正使用ガイド(2016年)より引用

○副作用／使用上の注意¹⁷⁾

本試験における副作用は、安全評価対象411例中355例(86.4%)に認められました。主な副作用は発疹・ざ瘡等155例(37.7%)、下痢150例(36.5%)、皮膚乾燥・湿疹等117例(28.5%)、爪の障害(爪囲炎を含む)96例(23.4%)等でした。また、重篤な副作用として、QT延長が12例(2.9%)、血小板減少が52例(12.7%)、好中球減少が33例(8.0%)、白血球減少が38例(9.2%)、貧血が21例(5.1%)、肝機能障害が32例(7.8%)認められました。間質性肺疾患は11例(2.7%)に認められ、そのうち4例が死亡しました。日本人患者80例において、間質性肺疾患は5例(6.3%)に認められ、日本人の方が発現頻度が高い傾向がありました。これらの副作用の程度に応じて、投与量は適宜減量が必要

です。(表1)

オシメルチニブは、野生型EGFRチロシンキナーゼに対する阻害作用が少なく、従来のEGFR-TKIにみられる下痢や皮膚症状等の副作用発現が軽減する可能性があります。

■終わりに

オシメルチニブはEGFR-TKI耐性を克服するために開発された新規のEGFR-TKIです。EGFR-TKI耐性後のT790M変異陽性患者に対して高い奏効率と持続的な臨床効果が示されており、新たな治療の選択肢として重要な薬剤になると考えられます。

注)中央判定:医療機関間の検査精度の差や、判定基準の差異を減らすために、それぞれの試験ごと決められている検査機関(中央検査機関)にて判定すること。

[詳細は添付文書参照]

【参考文献】(1)ハリソン内科学第2版 VOLIME1 : 527, (2) Kosaka T. et al. : Cancer Res. ; 64 [24] : 8919-8923, 2004, (3) Mitsudomi T et al. : J Clin Oncol. ; 11 : 190-198, 2006, (4) 公益財団法人 がん研究振興財団 ; がんの統計 '15 部位別がん死亡数(2014) (図2)・年齢階級別がん死亡率推移(1965年、1990年、2014年) (図3), (5) Alberg AJ. et al. : Chest ; 123 (1 Suppl) : 21S - 49S, 2003, (6) Wakai K. et al. : J Clin Oncol. ; 36 [5] : 309-324, 2006, (7) Sobue T. et al. : Int J Cancer ; 99 [2] : 245-51, 2002, (8) Nitadori J. et al. : Chest ; 130 [4] : 968-975, 2006, (9) EBMの手法による肺癌診療ガイドライン (2015年改訂版) https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3 (2016年6月閲覧), (10) Urata Y. et al. : J Clin Oncol. ; pii: JCO634154, 2016, (11) Inoue A. et al. : J Clin Oncol. ; 27 [9] : 1394-400, 2009, (12) Park K. et al. : Lancet Oncol. ; 17 [5] : 577-89, 2016, (13) Yu HA. et al. : Clin Cancer Res. ; 19 [8] : 2240-7, 2013, (14) アストラゼネカ株式会社 : タグリッソ錠 インタビューフォーム ; 17, 2016, (15) アストラゼネカ株式会社 : タグリッソ錠 インタビューフォーム ; 31, 2016, (16) アストラゼネカ株式会社 : タグリッソ錠 インタビューフォーム ; 13-14, 2016, (17) アストラゼネカ株式会社 : タグリッソ錠 インタビューフォーム ; 45-53, 2016,

Flairphonette

No.137 II

聴診器の新常識 音が選べる2WAY仕様

2WAY仕様のダイヤフラム面
サスペンデッド型とスタンダード型のどちらのダイヤフラムもご使用いただけます。
(標準仕様) (標準仕様)

2WAY仕様のダイヤフラム面



一体型のダイヤフラムを採用

サスペンデッド型ダイヤフラム

ボリューム感のある低音を聴診
(軽くあてたとき)



(イメージ)



リング ダイヤフラム

スタンダード型ダイヤフラム

澄んだきれいな高音を聴診
※呼吸音の聴診により適しています。



(イメージ)



ステレオフォネットは
聴診器200年の先へ歩んで参ります。

カラーバリエーション

- ブラック
- ネイビーブルー
- セイルブルー
- ライラック
- スカイブルー
- ピンク
- ラズベリーピンク
- パーガンディ
- グレー
- ダークネイビー
- ハンターグリーン
- チョコレート
- パールピンク
- パールブルー
- パールプラム
- ブラックエ디션

日本人の耳にやさしくフィットするように、日本人の感性で考えました。

- 可動式の耳管で角度調節**
個々の外耳道の角度に合わせられるようになっています。
- 回転式のソフトイヤピースで耳への負担を軽減**
聴診器を装着した時には耳の中でイヤピースは固定されます。耳の中で余計な摩擦が起こらなくなり、耳への負担が軽減されるよう考えました。
- 適度な力できちんと装着**
強すぎない適度な強さのバネで、耳が痛くなりくいよう考えました。
- 選んで使えるイヤピース**
付属品を含め4種類のイヤピースからご自分に合うイヤピースに付け替えてお使いいただけます。
※シーリングイヤピースに付け替えますと、回転はしませんが。

販売元
株式会社 スズケン
ケンツ事業部
〒461-8701 名古屋市中区東片岡町8番地
TEL(052)950-6325 FAX(052)962-7440

製造販売業者
ケンツメディコ株式会社
本社 〒367-0206 埼玉県本庄市児玉町共栄652番地1
TEL(0495)71-1001 FAX(0495)72-6716
ホームページ <http://www.kenzmedico.co.jp>